



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61L 27/00, A61F 2/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/20320</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月29日 (29.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04542</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月7日 (07.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/290016 1997年10月22日 (22.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) グンゼ株式会社(GUNZE LIMITED)[JP/JP] 〒623-0011 京都府綾部市青野町膳所1番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 山内康治(YAMAUCHI, Koji)[JP/JP] 〒623-0051 京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社 京都研究所内 Kyoto, (JP) 浅原智彦(ASAHARA, Tomohiko)[JP/JP] 〒135-0016 東京都江東区東陽6丁目3番2号 イースト21タワー ジョンソン・エンド・ ジョンソンメディカル株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: ARTIFICIAL DURA</p> <p>(54)発明の名称 人工硬膜</p> <p>(57) Abstract An artificial dura prepared from an <i>in vivo</i> degradable and absorbable synthetic polymer sheet and having a total light transmittance of 30 % or above as defined by JIS K7105, a haze (cloudiness value) of 80 % or less as defined by JIS K7105, or a specular glossiness at 60° (Gs 60°) of 10-20 % as defined by JIS Z8741.</p>		

(57)要約

本発明は、本発明は、生体内分解吸収性合成高分子シートよりなり、J I S K 7 1 0 5 による全光線透過率が30%以上、J I S K 7 1 0 5 によるヘーズ(曇価)が80%以下、あるいはJ I S Z 8 7 4 1 による60度鏡面光沢度(G s 6 0°)が10~20%である人工硬膜を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	US	米国
CC	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IN	インド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IS	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア						

明細書

人工硬膜

技術分野

本発明は、脳外科分野における硬膜欠損の補填に用いる人工硬膜及び硬膜欠損の治療方法に関する。

背景技術

頭蓋骨と脳との間や脊髄を覆うように介在する硬膜は、主として脳、脊髄の保護と脳脊髄液の漏出を防止する機能を果たすが、脳神経外科領域における手術に関しては、欠損、拘縮等により補填する必要がある、従来はこれにヒト硬膜の凍結乾燥物が使用されてきた。しかしながら、かかるヒト硬膜は製品の均一性や供給に難があり、またヒト硬膜を介したCreutzfeldt-Jacob病感染の可能性の報告（脳神経外科；21(2)、167-170、1993）があり、1997年4月7日をもって使用禁止の通達が厚生省より出された。

かかる欠点を解消するものとして、例えば、シリコーンを素材とする人工硬膜が開発されたが、非分解性であるため体内に永久に残留し、周辺組織への慢性的な刺激源となって肉芽組織を肥大化させ、皮膜内出血を起こしやすいという症例が報告されてから使用されなくなった。

一方、生体内分解吸収性素材を用いた試みとして、コラーゲン（Journal of Biomedical Materials Research；Vol. 25 267-276, 1991）やゼラチン（脳と神経；21, 1089-1098, 1969）を素材とする人工硬膜の作製も試みられたが、強度的な問題、即ち生体硬膜と一体縫合する際に必要な縫合強力が得られないことなどから実用に供されていなかった。

そこで本出願人は、既に特開平8-80344号公報で、生体内分解性吸収高分子、例えば乳酸とカプロラクトンとの共重合体のシートより成る人工硬膜を提供し、更に、前記シートの中に該シート構成素材と異なる生体内分解吸収性高分子を補強材として介在させ、これを一体化して成る人工硬膜等を提案している。

本発明は、手術野を本発明の人工硬膜で補填した後も、内部の脳表面を観察できる人工硬膜を提供することを目的としている。

また、本発明は硬膜欠損の治療方法を提供することを目的としている。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 1 における本発明人工硬膜の全光線透過率を示すスペクトルである。

図 2 は、ゴア社製 e-P T F E（ゴアテックス（登録商標））の全光線透過率を示すスペクトルである。

図 3 は、トウキボウ社製凍結乾燥死体硬膜（テュトプラスデュラ（登録商標））の全光線透過率を示すスペクトルである。

発明の開示

本発明の人工硬膜は、生体内分解吸収性合成高分子シートよりなり、J I S K 7 1 0 5 による全光線透過率が 3 0 % 以上であることを特徴とする。

また、本発明の人工硬膜は、生体内分解吸収性合成高分子シートよりなり、J I S K 7 1 0 5 によるヘーズ（曇価）が 8 0 % 以下であることを特徴とする。

さらに、本発明の人工硬膜は、生体内分解吸収性合成高分子シートよりなり、J I S Z 8 7 4 1 による 6 0 度鏡面光沢度（G s 6 0 °）が 1 0 ~ 2 0 % であることを特徴とする。

本発明はさらに、残存する硬膜と請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の人工硬膜を縫合して硬膜欠損部を覆うことを含む硬膜欠損の治療方法を提供するものである。

本発明において、生体内分解吸収性合成高分子としては、脂肪族ポリエステル（ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン及びそれらの共重合体）や、ポリエステルエーテル（ポリ-1, 4-ジオキサノン-2-オン、ポリ-1, 5-ジオキセパン-2-オン、エチレングリコール-前記脂肪族ポリエステル共重合体、プロピレンレングリコール-前記脂肪族ポリエステル共重合体）や、前記脂肪族ポリエステルとポリエステルエーテルとの共重合体が挙げられ、好ましくは、乳酸（L 体、D 体、D, L 体）とカプロラクトン共重合体、より好ましくは L-乳酸と ϵ -カプロラクトンとの共重合体である。

本発明の人工硬膜は、J I S K 7 1 0 5 による全光線透過率が 3 0 % 程度以上、好ましくは 5 0 % 程度以上、より好ましくは 7 0 % 程度以上である。

前記人工硬膜のヘーズ（曇価）は、好ましくは 8 0 % 程度以下、より好ましくは 7 0 % 程度以下である。

前記人工硬膜の60度鏡面光沢度(Gs 60°)は、好ましくは10~20%程度、より好ましくは15~18%程度である。

本発明の好ましい人工硬膜は、JIS K7105による全光線透過率が30%程度以上かつ、JIS K7105によるヘーズ(曇価)が80%程度以下のものであり、特に全光線透過率が70%以上かつ、ヘーズ(曇価)が70%程度以下の人工硬膜が好ましい。

本発明の特に好ましい人工硬膜は、全光線透過率が70%程度以上、ヘーズ(曇価)が70%程度以下、かつGs 60°が15~18%程度である。

全光線透過率、ヘーズ(曇価)、Gs 60°の少なくとも1つが前記の範囲にあれば、前記生体内分解吸収性合成高分子に限定されるものではない。

更に、本発明の人工硬膜は、発泡していてもよく、また、微細な孔を有する多孔体であってもよい。

JIS K7105による全光線透過率が30%より小さいと、内部の脳表面を観察することが困難になる。また、JIS K7105によるヘーズ(曇価)が80%より大きくなると、同様に内部の脳表面を観察することが困難になる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて説明する。ただしこの実施例は本発明を限定するものではない。

(実施例1)

1. ポリマーの製造

(1) フィルム(シート)部

常法により、L-ラクチド/ε-カプロラクトン共重合体(モル比50/50、GPCによる重量平均分子量15万、以下P(L-LA/CL)(モル比50/50)と記す。)を作製した。

(2) 補強材(不織布)部

常法により、ポリグリコール酸(固有粘度=1.18)を作製した。

2. フィルム(シート)の製造

1. (1)で得られたP(L-LA/CL)(モル比50/50)を溶媒(クロロホルム)に5wt%になるように溶解させ、完全に溶解後、フィルトレーショ

ン（ろ過）し、不溶融物を取り除いた。次に、ガラス板上にキャストして風乾させ、その後50℃、12時間で真空乾燥し、完全に溶媒を除去した。

3. 補強材（不織布）の製造

1. （2）で得られたポリグリコール酸を20デニール程度になるように紡糸した後延伸し、かかる延伸糸を筒編みし、ニードルパンチして不織布化した。

4. 複合化

3で得られた補強材（不織布）の両側に、2で得られたフィルム（シート）を140℃、50Kg/cm²で真空プレスにて一体成形して3層構造の人工硬膜（膜厚200μm）を得た。

（全光透過率試験）

実施例1で得られた本発明人工硬膜と、e-PTFE（ゴアテックス（登録商標））、及び凍結乾燥死体硬膜（テウトプラストデュラ（登録商標））をJISK7105に従い、それぞれ50×50mmの試験片に切断し、自動分光光度計（UV310PC、島津製作所製）を用いて透過率を測定した。測定結果を表1及び図1～3に示す。

表 1

波長(nm)	試 料		
	実施例1	e-PTFE	死体硬膜
350	71.7	2.4	0.1
550	74.2	3.9	2.3
850	90.0	6.3	7.0

図1は実施例1で得られた本発明人工硬膜の透過スペクトルである。図2はe-PTFE（ゴアテックス（登録商標））の透過スペクトルである。図3は凍結乾燥死体硬膜（テウトプラストデュラ（登録商標））の透過スペクトルである。

表1、図1～3からも明らかなように、本発明の人工硬膜は、内部の脳表面を観察できる良好な透過率を具備していることがわかる。

（ヘーズ（曇価）試験）

実施例1で得られた本発明人工硬膜と、e-PTFE（ゴアテックス（登録商標））、及び凍結乾燥死体硬膜（テウトプラストデュラ（登録商標））をJIS

K 7 1 0 5 に従い、それぞれ 5 0 × 5 0 mm の試験片に切断し、スガ試験機（株）製 直読ヘーズコンピューター HGM-2 K を用いてヘーズ（曇価）を測定した。測定結果を表 2 に示す。

表 2

	実施例 1	e-P T F E	死体硬膜
ヘーズ（曇価）	6 3 . 3	9 8 . 4	9 9 . 2

（6 0 度鏡面光沢度（G s (60°)）試験）

実施例 1 で得られた本発明人工硬膜を J I S Z 8 7 4 1 に従い、それぞれ 5 0 × 5 0 mm の試験片に切断し、スガ試験機（株）製 デジタル変角光沢計 U G V - 5 K を用いて G s (60°) を測定した。実施例 1 の人工硬膜の G s (60°) は、1 7 であった。

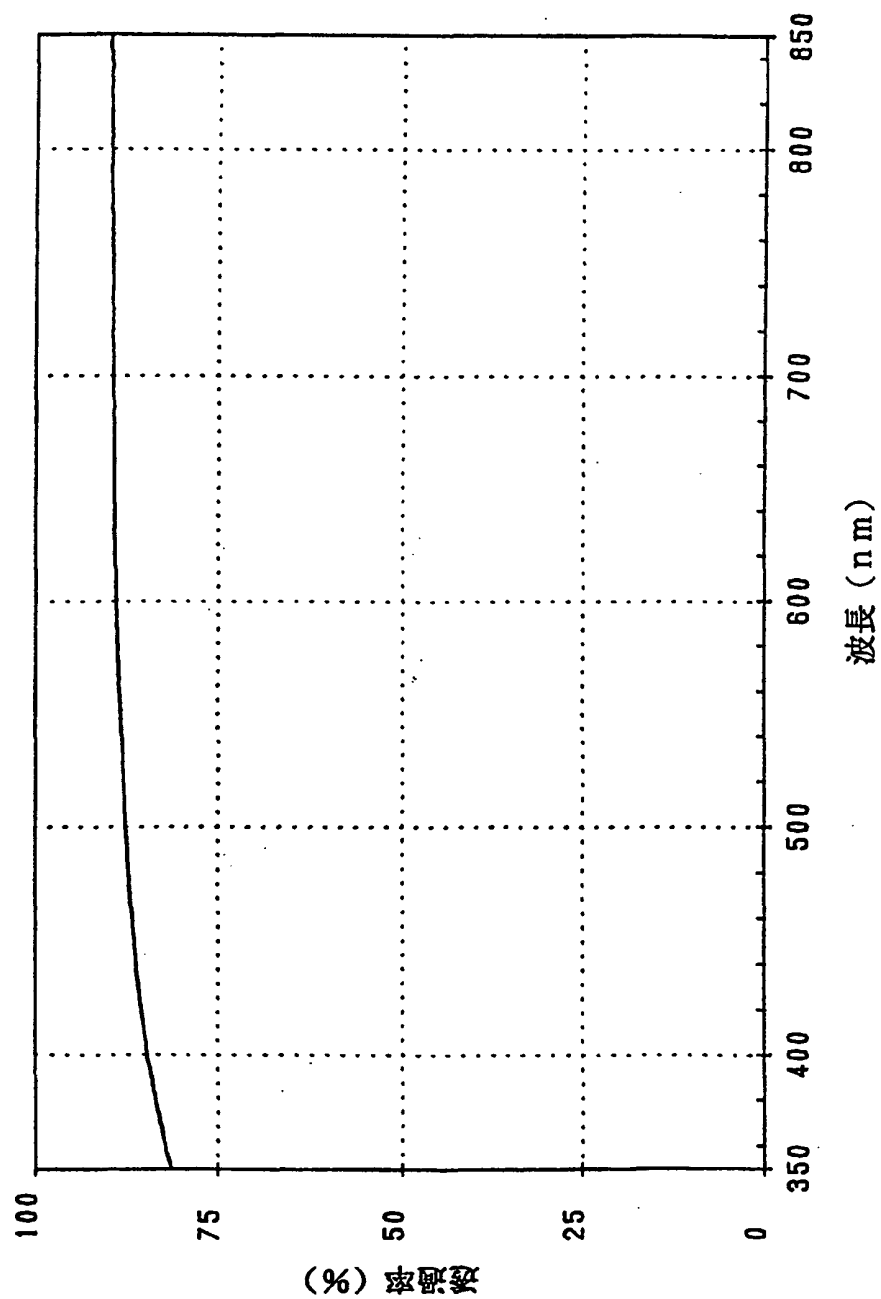
以上説明したように、本発明によれば、手術野を本発明の人工硬膜で補填した後も、内部の脳表面を観察することが可能となり、また、手術の際も内部を観察しながら生体硬膜と一体縫合できるので、人工硬膜の縫合が容易に行える。

請求の範囲

1. 生体内分解吸収性合成高分子シートよりなり、J I S K 7 1 0 5による全光線透過率が30%以上であることを特徴とする人工硬膜。
2. 生体内分解吸収性合成高分子シートよりなり、J I S K 7 1 0 5によるヘーズ（曇価）が80%以下である人工硬膜。
3. 生体内分解吸収性合成高分子シートよりなり、J I S Z 8 7 4 1による60度鏡面光沢度（G s 6 0°）が10～20%である人工硬膜。
4. 前記生体内分解吸収性合成高分子が、脂肪族ポリエステル（ポリグリコール酸、ポリ（L体、D体、D，L体）乳酸、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン及びそれらの共重合体）、ポリエステルエーテル（ポリー1，4－ジオキサノン－2－オン、ポリー1，5－ジオキセパン－2－オン、エチレングリコール－前記脂肪族ポリエステル共重合体、プロピレンレングリコール－前記脂肪族ポリエステル共重合体）、前記脂肪族ポリエステルとポリエステルエーテルとの共重合体からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1～3のいずれかに記載の人工硬膜。
5. 前記生体内分解吸収性合成高分子が、乳酸とカプロラクトンとの共重合体であることを特徴とする請求項4に記載の人工硬膜。
6. 前記シートと異なる生体内分解吸収性合成高分子からなる補強材を前記シートでサンドイッチし、一体成型してなる3層構造を有することを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の人工硬膜。
7. 前記補強材が、前記シートの共重合モル比率と異なる比率のラクチド／ε－カプロラクトン共重合体、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、及び乳酸／グリコール酸共重合体からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項6に記載の人工硬膜。
8. 残存する硬膜と請求項1～7のいずれかに記載の人工硬膜を縫合して硬膜欠損部を覆うことを含む硬膜欠損の治療方法。

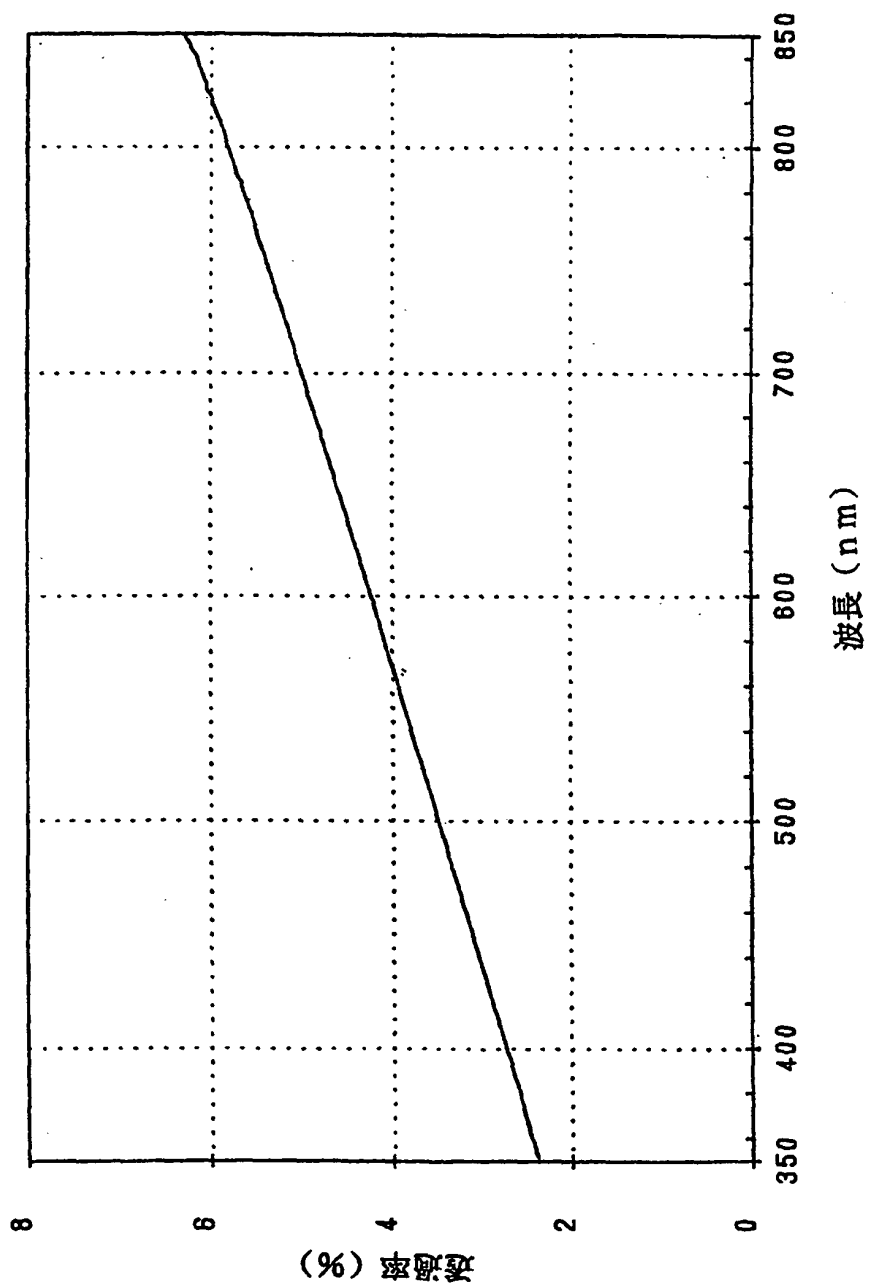
1 / 3

Fig. 1



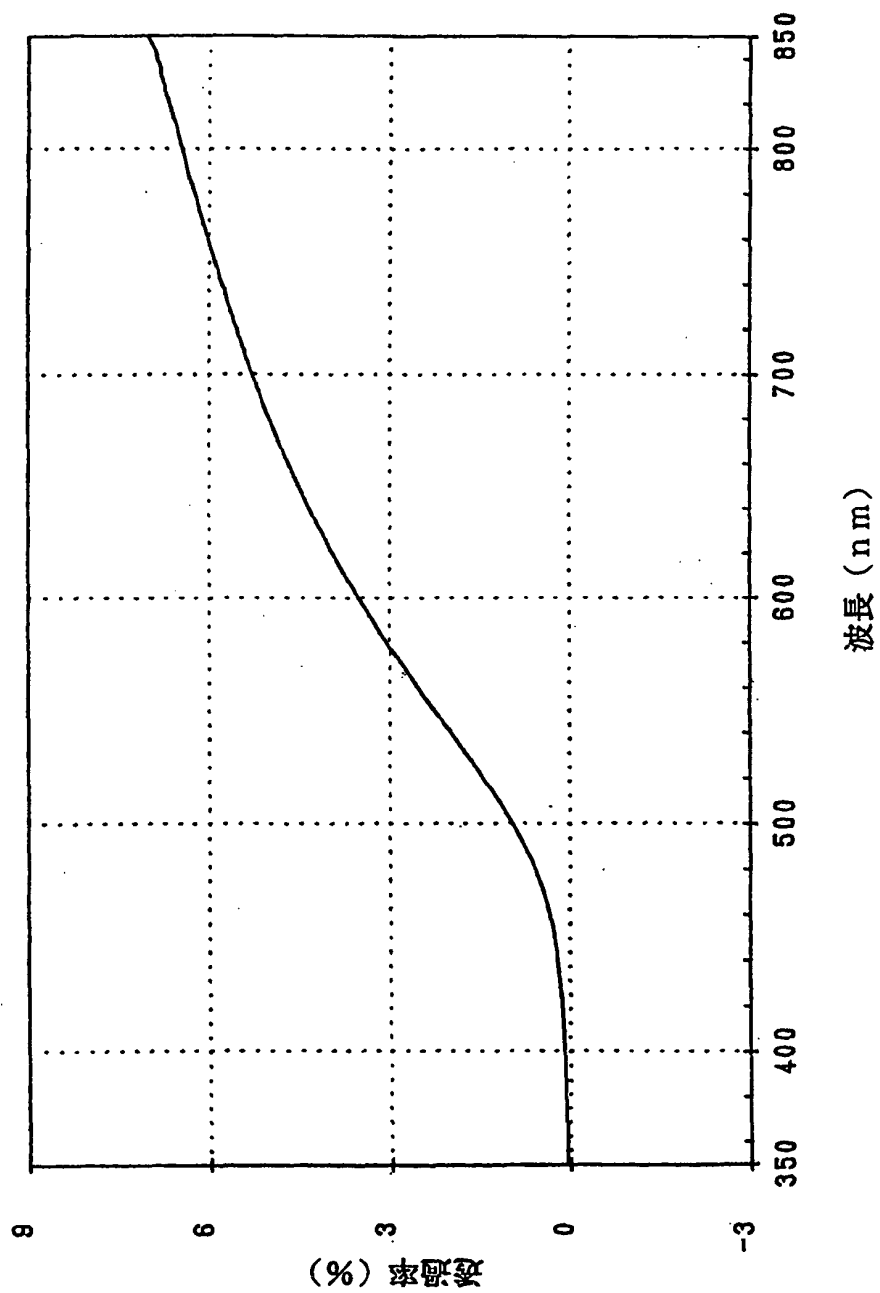
2 / 3

Fig. 2



3 / 3

Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.C1⁶ A61L27/00, A61F2/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.C1⁶ A61L27/00, A61F2/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-80344, A (Gunze Ltd.), 26 March, 1996 (26. 03. 96) (Family: none)	1-7
Y	JP, 2-152461, A (Yugengaisha Nippon Sogo Igaku Kenkyusho), 12 June, 1990 (12. 06. 90) (Family: none)	1-7
Y	JP, 3-505535, A (Biocon OY), 5 December, 1991 (05. 12. 91) & WO, 90/00410, A1 & EP, 423155, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
17 December, 1998 (17. 12. 98)

Date of mailing of the international search report
6 January, 1999 (06. 01. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04542

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 relates to an invention of methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/04542

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A 61 L 27/00, A 61 F 2/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A 61 L 27/00, A 61 F 2/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 8-80344, A (グンゼ株式会社)、26. 3月. 1996 (26. 03. 96) (ファミリーなし)	1-7
Y	J P, 2-152461, A (有限会社日本総合医学研究所)、12. 6月. 1990 (12. 06. 90) (ファミリーなし)	1-7
Y	J P, 3-505535, A (ビオコン オーワイ)、5. 12月. 1991 (05. 12. 91) & WO, 90/00410, A 1 & EP, 423155, A	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 12. 98

国際調査報告の発送日

06.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整博

4 C

7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

人の治療による処置方法の発明である。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

